UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1956 — N° 125

ACTION D'UN GANGLIOPLÉGIQUE DE SYNTHÈSE DÉRIVÉ DU THIOPHANIUM SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE DU CHIEN

(Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux, Professeur R. FABRE,)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1956

PAR

Antoine-Pierre VERSINI

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

Né à Constantine (Algérie) le 21 Juillet 1928.

Examinateurs de la Thèse

Mlle ROUGIER, professeur	*Président*
MM. FABRE, professeur	*Juges*
RIGAUD, maître de conférences agrégé	
FAURE, maître de conférences agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547309_0043

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1956 — N° 125

ACTION D'UN GANGLIOPLÉGIQUE DE SYNTHÈSE DÉRIVÉ DU THIOPHANIUM SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE DU CHIEN

(Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux, Professeur R. FABRE,)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1956

PAR

Antoine-Pierre VERSINI

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

Né à Constantine (Algérie le 21 Juillet 1928.

Examinateurs de la Thèse

Mlle ROUGIER, professeur	*Président*
MM. FABRE, professeur	*Juges*
RIGAUD, maître de conférences agrégé	
FAURE, maître de conférences agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1956

R. UNIV BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE. DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	LEGER
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLEE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	MASQUELIER
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BESSIERE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques	MORETTI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPELE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)
M. CAZAUX (Pharmacie 3e Section)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	N.
Anatomie	RIGAUD / CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

	MM.
Physique médicale	DUHAMEL
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE / ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI / N.

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / LAVIGNOLLE / MARTIN-DUPONT / DAVID-CHAUSSE / J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS / DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGERE
Ophtalmologie	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS / M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPEE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologi	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE / FAUGERE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR / CHAVANNAZ / TINGAUD / DARMAILLACQ / LAPORTE

	MM
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	J. RIVIÈRE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN / LEVY / LAVIGNOLLE / DAVID-CHAUSSE / RIVIERE / MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : André GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

A MES PARENTS

Je leur dois tout.

A MES SŒURS

A JACQUELINE ET PAUL

Qui ont été pour moi une seconde famille.

AUX GRANDS-PARENTS DE MA FEMME

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAUPETIT

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

CHEF DE CLINIQUE A L'HÔPITAL DES ENFANTS

Dont l'expérience et les conseils nous ont été précieux au cours de nos études.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre respectueuse affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. BENELLI

MÉDECIN CHEF DE 2e CLASSE DE LA MARINE

PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Qui nous a guidé dans la réalisation de cette thèse, nous prodiguant ses précieux conseils avec une grande bienveillance.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

DE BORDEAUX

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

ET COLONIALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE LAHILLONNE

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945
OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE CONSTANS

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR J. FAURE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

CHEF DU LABORATOIRE DE NEUROTECHNIQUE

DU CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE DU COMBATTANT VOLONTAIRE DE LA RÉSISTANCE

CROIX DU COMBATTANT

SENIOR FELLOW DE L'INSTITUT NEUROLOGIQUE DE MONTRÉAL

(UNIVERSITÉ MAC GILL)

MONSIEUR LE DOCTEUR A. RIGAUD

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'ANATOMIE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DES ÉCOLES DE MÉDECINE NAVALE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous le prions d'accepter ici nos vifs remerciements pour l'aide bienveillante qu'il nous a toujours apportée en toutes circonstances.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE L'INSTITUT D'ÉDUCATION PHYSIQUE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a permis de participer aux travaux de son Laboratoire.
Nous lui en gardons une profonde reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MADEMOISELLE LE PROFESSEUR G. ROUGIER

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'ÉDUCATION PHYSIQUE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous la remercions de l'accueil bienveillant qu'elle nous a toujours réservé au Laboratoire.

ACTION D'UN GANGLIOPLÉGIQUE DE SYNTHÈSE DÉRIVÉ DU THIOPHANIUM SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE DU CHIEN

INTRODUCTION

L'intérêt des substances paralysant les synapses ganglionnaires du système végétatif n'est plus à démontrer. Depuis la nicotine qui fut utilisée primitivement par Langley pour distinguer les fibres pré-ganglionnaires des fibres post-ganglionnaires, de nombreuses substances, douées de cette propriété ont été découvertes. Plus maniables que la nicotine, ces drogues permettent l'exploration analytique du système végétatif, donnant des renseignements précieux sur les fonctions des ganglions. Par ailleurs, elles entrent dans la thérapeutique des affections dans lesquelles le système végétatif est impliqué et l'on sait tout le parti que Laborit a tiré de cette notion.

L'une des dernières applications fut la mise en œuvre de l'hypotension contrôlée, à laquelle Jega a consacré sa thèse l'an dernier.

Notre travail, purement expérimental, porte sur l'action cardio-vasculaire d'un des derniers ganglioplégiques isolés, l'Arfonad, dérivé du Thiophanium isolé par les Laboratoires Roche.

CHAPITRE PREMIER

CONSTITUTION ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU PRODUIT

Découvert au cours de travaux sur la biotine, le D-Camphosulfonate de D-3-4 (1'-3 dibenzyl-2-céto-imidazolido 1-2-triméthylène-thiophanium) a été synthétisé par les Laboratoires Roche et a reçu le nom d'Arfonad. Nous passerons sur les différentes réactions chimiques nécessaires à la préparation du produit.

Il s'agit d'une poudre cristalline blanche, d'odeur très légère, soluble dans l'eau.

La solution à 10 p. 100 est à un *p*H de 5,5.

Son point de fusion est d'environ 239°.

Son dosage peut être effectué suivant deux méthodes :

— Soit par formation de picrate.

On dissout environ 150 mg d'Arfonad dans 3 cm^3 d'eau distillée ; on ajoute 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée à froid d'acide picrique : on agite et l'on place en glacière environ douze heures. Le précipité est alors recueilli sur un filtre. On pratique ensuite cinq lavages successifs à l'éther. On fait sécher à 80° pendant une heure. On obtient la teneur en p. 100 en Arfonad par la formule suivante :

$$\frac{\text{Poids du précipité} \times 1.005 \times 100 \times 100}{\text{Poids de la prise d'essai}} = \text{teneur p. 100.}$$

— Soit par spectrophotométrie.

Maximum 257 mμ

Minimum 255 mμ

$$E \frac{1 \text{ p. } 100}{1 \text{ cm}} = 7{,}624$$

CHAPITRE II

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES EFFECTUÉES ANTÉRIEUREMENT

Randall, Peterson et Lehman, puis Mac Cubbin et Page, enfin Leusen, Demeaster et Heuwart ont étudié successivement, du point de vue expérimental, les propriétés pharmaco-dynamiques de l'Arfonad.

Leur expérimentation, effectuée sur des animaux d'espèces différentes suivant les propriétés envisagées, a porté sur :

I. — LA TOXICITÉ DU PRODUIT

Ils ont d'abord noté que la toxicité variait considérablement suivant la voie d'introduction employée pour le produit, et les espèces d'animaux. C'est ainsi que l'on obtiendrait le maximum d'efficacité de l'Arfonad par la voie intraveineuse. La voie intramusculaire nécessiterait, pour obtenir le même effet, une dose trente fois plus grande. Enfin, l'action serait nulle *per os*. Injectée par voie intrapéritonéale chez la souris, la même quantité de produit s'est montrée moins toxique que par la voie intraveineuse. Injecté chez le singe à raison de 8 mg par kg de poids et par voie intraveineuse, le produit n'a donné

lieu à aucune manifestation toxique. Employé à la dose de 2 mg chez le chien, l'Arfonad aurait engendré, pour Mac Cubbin et Page, une hypotension marquée très bien supportée par l'animal. Au contraire, une dose unique de 5 mg entraînerait des phénomènes hémorragiques ainsi qu'une décharge brutale d'histamine qui seraient responsables de la mort de l'animal. Ils en donnent comme preuves que la Théphorine anti-histaminique et le bleu de toluidine, anti-héparinique, injectés en même temps que l'Arfonad, assureraient la survie de l'animal. Nous verrons ultérieurement notre avis à ce sujet.

II. – L'ACTION GANGLIOPLÉGIQUE DU PRODUIT

On sait que les ganglioplégiques sont des produits qui suppriment la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses. Les physiologistes ont prouvé que les ganglioplégiques s'opposaient à l'action de l'acétylcholine au niveau du ganglion lui-même.

Pour démontrer l'action ganglioplégique d'un produit, il faut donc :

1° Supprimer les effets de la stimulation de la fibre pré-ganglionnaire sans que la fibre post-ganglionnaire soit affectée.

2° Supprimer l'hypertension artérielle mise en jeu par excitation des centres réflexes vaso-moteurs.

Pour étudier l'action ganglioplégique de l'Arfonad, Randall, Peterson et Lehman ont étudié ses effets sur la transmission à travers le ganglion cervical supérieur du chat. Après avoir anesthésié l'animal au Dial-uréthane, le nerf cervical supérieur fut stimulé par un stimulateur électrique pour obtenir une contraction continue de la membrane nyctitante. On notait parallèlement la pression artérielle. Après injection d'Arfonad, on n'obtenait plus de réponse à la stimulation.

Pour démontrer que l'action de ce produit ne se fait

pas au niveau des effecteurs, on a alors écrasé le ganglion et excité les fibres post-ganglionnaires. L'effet sur la membrane est alors normal tandis que l'action générale du produit demeure puisque l'on note encore une importante hypotension.

Une autre expérience a porté sur les sinus carotidiens. On isole les sinus au point de vue circulatoire par ligature à la base des carotides externes et ligature des carotides internes au-dessus des sinus. Un système de canules dans chaque carotide primitive permet de faire varier la pression grâce à une seringue remplie de liquide isotonique. On pratique en plus la section des nerfs vagues dépresseurs. On peut donc déterminer ainsi l'influence d'une substance sans action chimique directe circulatoire sur la réponse vaso-motrice à un excitant réflexe constant. On constate alors que l'injection du produit abolit ce réflexe qui revient lorsque la substance est éliminée.

III. — L'ACTION DU PRODUIT SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

Mac Cubbin et Page ont noté que chez le chien une dose de 0,1 mg d'Arfonad administrée par voie intraveineuse entraîne une chute de tension de 2 à 5 cm de Hg avec retour à la normale en dix minutes. Une dose de 2 mg entraînerait une chute de tension beaucoup plus grande, mais facilement contrôlable. Au contraire une dose de 5 mg intraveineuse produirait une chute tensionnelle verticale à 2 cm de Hg et la mort immédiate ou une très longue hypotension. La même dose administrée par voie intramusculaire provoquerait une chute de pression, mais moins profonde et moins durable.

IV. — ACTION CARDIAQUE DU PRODUIT

L'action du ganglioplégique au point de vue cardiaque est diversement commentée par les auteurs. C'est ainsi que Randall, Peterson et Lehman ont enregistré une bradycardie conjointement à l'hypotension tandis que les autres auteurs n'ont noté aucune action cardiaque notable de l'Arfonad.

V. — EFFETS CIRCULATOIRES

Pour étudier les effets vaso-moteurs de l'Arfonad, les auteurs ont injecté de petites doses d'Arfonad dans le bout central de l'artère fémorale ne servant pas à l'inscription de la tension générale. Le produit atteint alors les artérioles périphériques de la patte par les vaisseaux collatéraux. On enregistre par un manomètre relié au bout périphérique de cette même artère, les modifications du tonus vasculaire. On enregistre d'une façon synchrone la pression artérielle de la patte opposée.

Le produit injecté à petites doses dans le bout central de l'artère provoque une baisse de tension du bout périphérique de la patte du même côté, donc une vaso-dilatation. Certains auteurs ont même noté que l'adrénaline est moins active du côté où le produit est injecté que de l'autre.

Nous n'avons pas trouvé au cours de nos recherches de travaux orientés spécialement vers l'étude de variation du débit circulatoire à la suite de l'injection d'Arfonad. Seuls Leusen, Demeaster et Heuwart signalent avoir noté une diminution du débit cardiaque proportionnel à l'hypotension. Ces auteurs notent en même temps que les résistances périphériques ne semblent pas modifiées.

Nous verrons ultérieurement les conclusions que nous avons tirées de nos travaux à ce sujet.

CHAPITRE III

TRAVAUX EFFECTUÉS AU LABORATOIRE

Notre expérimentation, pour l'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'Arfonad, a porté sur le chien et le lapin.

Nous avons étudié successivement :

I. — LA TOXICITÉ DU PRODUIT

A. - Chez le chien.

Nous avons opéré sur 34 chiens de poids moyen et sensiblement égal anesthésiés au chloralose (10 cm^3 par kg de poids). L'Arfonad était injecté par voie intraveineuse.

Nous avons constaté que :

1° Le chien est très sensible au produit. L'administration d'une dose de 3 mg d'emblée s'est toujours montrée mortelle dans les minutes qui ont suivi l'injection. D'autre part, la sensibilité varie suivant la race et la susceptibilité propre de l'animal, puisque chez des chiens sensiblement de même poids, l'un est mort après une injection de 0,5 mg du produit et deux autres après une injection de 2 mg.

2° Les phénomènes de tachyphylaxie sont extrêmement nets. Au fur et à mesure de l'injection de doses croissantes du produit, on constate une tolérance de plus en plus marquée de l'animal et une diminution de l'efficacité

de l'Arfonad. C'est ainsi qu'un chien a supporté 1 g d'Arfonad (sans troubles notables) à raison de 250 mg du produit par injection en fin d'expérience.

Au cours de notre expérimentation, nous avons été frappé (en plus de la chute brutale de la pression artérielle) par un arrêt respiratoire. D'autre part, avant l'arrêt cardiaque, se produisent une cyanose, une salivation abondante et parfois une légère élévation tensionnelle due sans doute à l'anoxémie.

B. - Chez le lapin.

Notre expérimentation a porté sur 12 lapins, anesthésiés au nembutal intrapéritonéal.

Nous avons noté que :

1° Le lapin est beaucoup moins sensible que le chien à la drogue. En effet, pour des lapins de 2 kg environ, la dose mortelle se situe entre 50 et 100 mg.

2° Nous ne retrouvons pas chez le lapin de phénomènes de tachyphylaxie comme chez le chien. L'animal peut succomber en effet à la suite de l'injection d'une dose non mortelle succédant à plusieurs doses antérieures. Il semblerait donc qu'il existe un phénomène de « sommation », le lapin éliminant moins bien le produit que le chien.

3° Comme chez le chien, il existe chez le lapin de grandes variations de tolérance au produit. La mort se produit toujours par arrêt respiratoire.

A la suite de leurs expériences, Mac Cubbin et Page avaient attribué la mort des animaux, soit à un trouble de la crase sanguine par libération brutale d'héparine, soit à une inondation histaminique de l'organisme, génératrice de choc. Nous n'avons observé pour notre part aucune hémorragie ou trouble de la crase sanguine dans nos expériences tant chez le chien que chez le lapin, la

coagulation du sang de ces animaux se faisant dans les délais normaux.

Pour étudier la part prise par l'histamine dans la mort du chien nous avons recherché d'une part l'action d'un antihistaminique (Phénergan) sur la toxicité de l'Arfonad et d'autre part comparé l'histaminémie du chien avant et après l'injection d'une dose léthale du produit.

2 chiens de 10 kg ont reçu 3 mg d'Arfonad, dix minutes après une injection de 2 cm^3 de Phénergan, et 3 chiens de 10 à 20 kg, 5 mg d'Arfonad, dix minutes après 3 cm^3 de Phénergan. Les animaux ont très bien supporté le produit et n'ont pas présenté d'apnée.

Le dosage de l'histaminémie a été effectué par la méthode de Barsoum et Gaddum, modifiée par Code. Le sang du chien contenait dix fois plus d'histamine après une dose léthale d'Arfonad qu'avant [1].

Il est net qu'on ne peut incriminer un trouble de la crase sanguine dans les phénomènes de toxicité de l'Arfonad.

Peut-on attribuer les phénomènes de toxicité à l'histamine ?

Pourraient plaider en cette faveur, les faits suivants :

1° Les phénomènes de tachyphylaxie présentés par le chien, phénomènes toujours très nets lorsque l'histamine est en cause.

2° L'action de protection indéniable du Phénergan.

3° Les dosages de l'histaminémie qui sont assez démonstratifs.

Mais, si l'existence d'une libération massive d'histamine ne paraît pas contestable, il ne semble pas que l'on puisse attribuer à ce seul fait la toxicité de l'Arfonad.

D'une part, en effet, l'action du Phénergan n'est pas spécifiquement antihistaminique, ce produit possédant en effet des propriétés générales sans rapport avec l'histamine.

(1) Nous remercions M. Babin qui a effectué pour nous ce dosage.

D'autre part, le phénomène de « sommation » présenté par le lapin est en contradiction formelle avec la possibilité d'existence d'un choc histaminique chez cet animal

Enfin, tout choc histaminique s'accompagne de phénomènes dyspnéiques, alors que nous avons vu que nos animaux présentaient de l'apnée et mouraient par arrêt respiratoire.

Ceci nous porte à penser que l'Arfonad agirait plutôt comme les ganglioplégiques, tels la nicotine, et les sels d'ammonium quaternaires, par action curarisante du produit sur le diaphragme et sur les muscles respiratoires, action essentiellement périphérique.

II. — ACTION GANGLIOPLÉGIQUE DU PRODUIT

Nous avons vu précédemment que les ganglioplégiques agissaient sur les fibres préganglionnaires. C'est pour cette raison que, pour démontrer la réalité du blocage synaptique par l'Arfonad, nous avons expérimenté l'action du produit sur le nerf grand splanchnique, nerf à fibres essentiellement préganglionnaires.

Les expériences ont porté sur 14 chiens anesthésiés au Chloralose à la dose employée précédemment. L'Arfonad était injecté par voie intraveineuse en perfusion pour obtenir un effet continu. L'excitation du splanchnique gauche était effectuée à la sortie du diaphragme avec un chariot de DU BOIS-REYMOND. Le tracé kymographique et la pléthysmographie splénique ou rénale ont permis d'apprécier les effets cardio-vasculaires.

Nous avons constaté que, pour une même excitation du splanchnique, le chien sous l'influence du produit ne présente plus qu'une très discrète hypertension ou même parfois aucune modification tensionnelle. Mais la réduction du volume des organes demeure, bien qu'atténuée. Lorsque le produit est éliminé l'excitation provoque à nouveau une hypertension notable.

Nous avons alors injecté par voie intraveineuse de l'adrénaline à la dose de 1/400e de mg par kg de poids, après avoir réglé auparavant l'excitation splanchnique pour que l'hypertension et la réduction du volume des organes soient semblables à celles provoquées par la dose d'adrénaline utilisée.

Après injection d'Arfonad, l'adrénaline entraîne le plus souvent une hypertension notable, on constate même fréquemment des hypertensions de plus en plus marquées, au fur et à mesure de la répétition des injections.

On peut donc penser que l'Arfonad, lors de l'excitation du splanchnique, bloque l'excitation médullo-surrénale, puisque l'adrénaline exogène conserve ses propriétés, d'autre part la légère augmentation tensionnelle ainsi que la réduction du volume des organes obtenues par excitation du splanchnique sous Arfonad portent à penser que, chez le chien, l'innervation des organes (en particulier la rate) serait assurée par quelques fibres post-ganglionnaires cheminant dans le splanchnique.

III. — ACTION CARDIO-VASCULAIRE DU PRODUIT

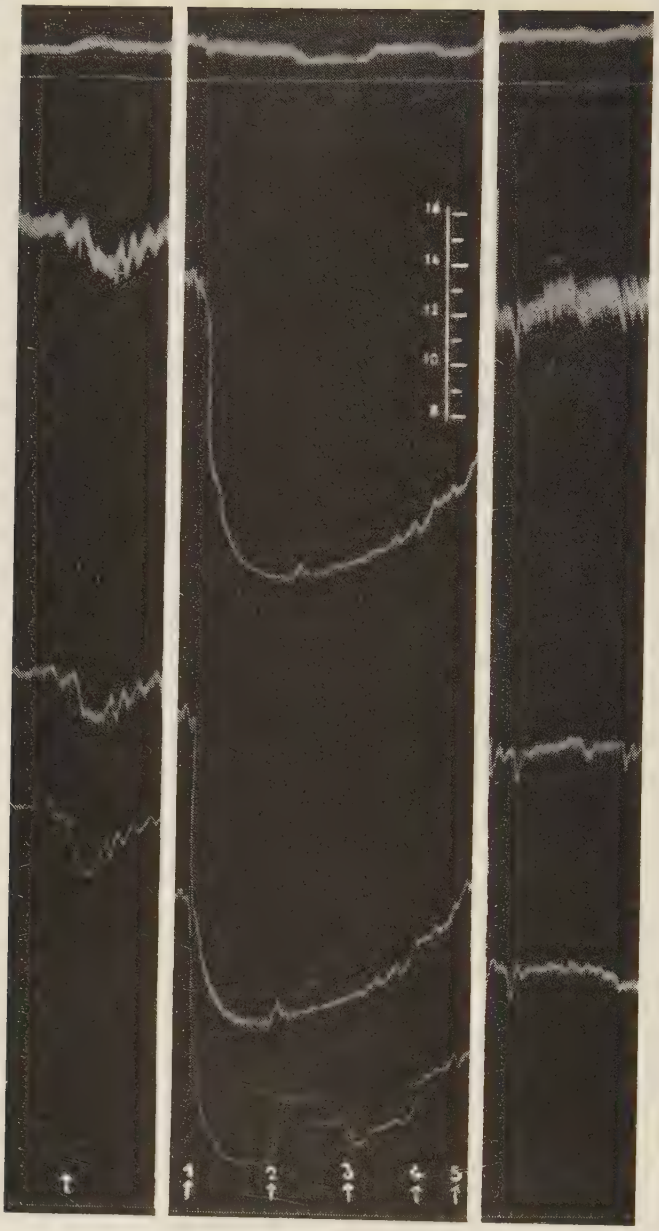
Après avoir mis en évidence la toxicité et l'action ganglioplégique de l'Arfonad, il nous restait à voir son action cardio-vasculaire. C'est ce que nous avons fait dans une dernière série d'expériences. Nous avons étudié successivement :

A. - Son effet sur la pression artérielle.

Pour ce fait, nous avons utilisé 14 chiens, de 14 à 18 kg, anesthésiés au chloralose et légèrement héparinés. L'Arfonad était injecté par voie intraveineuse à des doses variant d'un quart de mg à plusieurs mg.

Nous avons constaté que :

De faibles doses du produit provoquent une chute ten-



Action de l'Arfonad sur la tension artérielle et le débit carotidien.

De haut en bas : tracés du manomètre différentiel, de la tension artérielle, du double piézographe, du temps (un top toutes les quinzes secondes).

Figure de gauche : injection d'un quart de mg d'Arfonad. — *Figure centrale* (quarante-cinq minutes après) : l'animal a reçu dans l'intervalle plusieurs injections d'Arfonad. Noter l'augmentation du débit moyen. - 1 : injection de 1 mg d'Arfonad; entre 2 et 3, l'animal est mis tête haute, diminution du débit moyen par hausse du piézographe aval; entre 3 et 4, l'animal est mis tête basse, augmentation du débit moyen par baisse du piézographe aval; entre 4 et 5, l'animal est mis tête haute, diminution du débit, sensible malgré la remontée tensionnelle. — *Figure de droite* (une heure et demie après le début) : noter la hausse nette du débit moyen, bien que la tension soit plus basse qu'au départ.

sionnelle de 4 à 5 cm de Hg, cette chute étant de très courte durée.

A des doses avoisinant le mg, on observe une chute brutale et importante de la pression artérielle allant de 8 à 12 cm de Hg.

Au fur et à mesure de l'élimination du produit, la tension se relève ensuite lentement pour atteindre son niveau initial ou un niveau très légèrement inférieur.

En présence de tels résultats, nous nous sommes efforcé de voir ce qui dans cette hypotension pouvait revenir au facteur cardiaque ou au facteur périphérique. Nous avons donc analysé :

B. - L'Effet cardiaque de l'Arfonad.

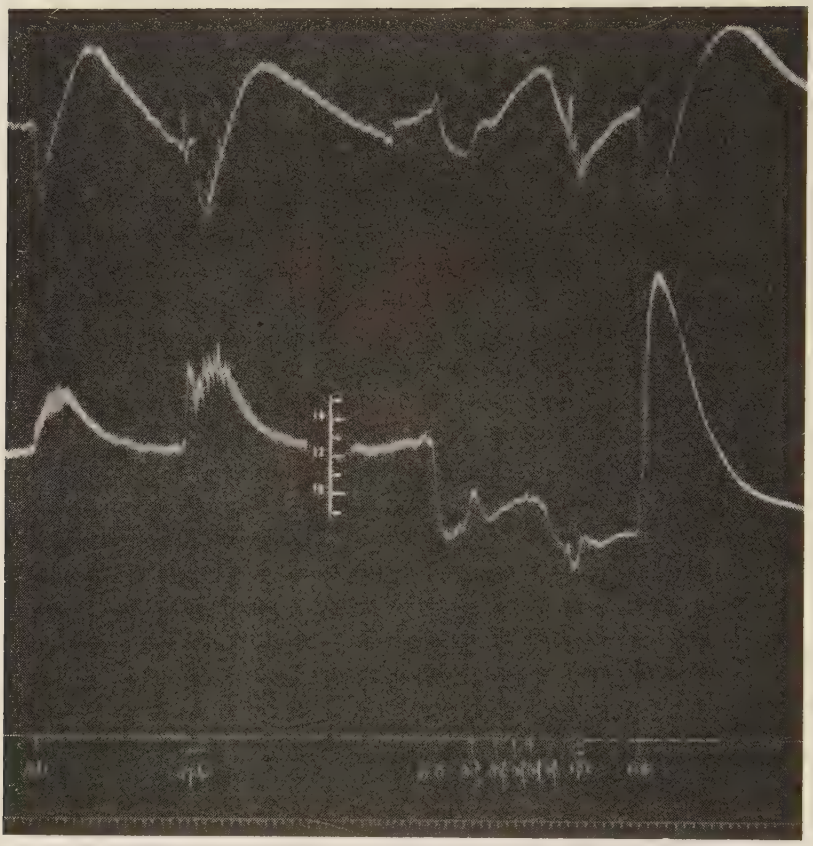
A l'enregistrement électrocardiographique, nous n'avons constaté aucune altération du rythme, le tracé étant le même qu'avant l'injection. Tout au plus avons-nous enregistré parfois la disparition d'une arythmie respiratoire.

C. - Action sur les différents territoires.

1° *Territoire splanchnique.*

Considérant que le rein et la rate représentent deux types opposés de circulation viscérale, l'un ayant une circulation essentiellement fonctionnelle, l'autre faisant simplement fonction de réservoir vis-à-vis du système circulatoire, nous avons étudié, pour connaître l'effet de l'Arfonad sur la circulation viscérale, les variations du volume de ces organes.

Notre expérimentation a porté sur 16 chiens de 12 à 18 kg anesthésiés au chloralose. Comme précédemment, l'Arfonad a été administré à des doses variant de 0,5 à 2 mg. Nous avons en même temps enregistré la pression sanguine carotidienne. 8 chiens ont été consacrés à l'étude du volume splénique et 8 à celle du volume rénal.



Action comparée d'une injection intraveineuse d'adrénaline (1/400 mg-kg) et de l'excitation du splanchnique avant et après « arfonidisation » du chien sur le volume rénal (tracé supérieur) et sur la pression artérielle (tracé inférieur). Le temps est marqué toutes les quinzes secondes.

Dans les secondes suivant l'injection, nous avons enregistré une réduction considérable du volume splénique, réduction concomitante à la chute de pression artérielle. L'injection de sérum physiologique a réduit nettement, mais passagèrement, cette réduction de volume.

Nous avons essayé alors l'influence d'une injection de 1/400e de mg par kg d'adrénaline. Les résultats ont été les suivants :

a) Une diminution du volume splénique suivant immédiatement l'injection si, à ce moment-là, ce même volume était en progression.

b) Si au contraire, au moment de l'injection, le volume splénique était en train de diminuer, nous avons noté une augmentation légère de volume suivie rapidement d'une diminution, résultat que l'on peut rapprocher de celui obtenu pour la pression sanguine.

Pour ce qui est du volume rénal, la diminution du volume de l'organe a été nette, mais le volume est revenu très rapidement à la normale, alors que la pression artérielle était encore basse. L'injection de 1/400e de mg d'adrénaline a provoqué une diminution de volume du rein, donc une vaso-constriction à ce niveau.

On peut donc déduire de ces expériences que :

α La chute de pression se traduit au niveau du territoire splanchnique par une diminution du volume des organes. Le réservoir sanguin devenant trop vaste pour les liquides circulant sous l'influence de la vasoplégie, chaque organe diminue de volume.

β La rate suit fidèlement les modifications de la pression artérielle, n'étant elle-même qu'un organe réservoir.

Quant au rein qui, lui, possède une circulation avant tout fonctionnelle, il rétablit rapidement son volume, même si la pression artérielle est encore basse.

γ Quant aux résultats variables de l'injection d'adrénaline sur le volume splénique, ceux-ci sembleraient dus aux variations d'activité du produit, suivant l'état antérieur du récepteur.

2° *Territoire périphérique.*

Pour étudier l'influence de l'Arfonad sur le territoire périphérique, nous nous sommes attaché à l'étude des débits carotidien et fémoral.

14 chiens de 14 à 18 kg ont été anesthésiés au chloralose et légèrement héparinés. L'Arfonad a été injecté par voie intraveineuse à la dose de 1/4 à 1 mg. Nous ne décrirons pas la technique et l'appareillage employés pour l'exploration hémodynamique qui ont fait l'objet de plusieurs communications (Benelli et Rougier, 1954, Benelli et Rougier, 1955, J.P. Arrighi, Thèse Bordeaux 1954). Nous citerons simplement la manière d'interpréter les résultats enregistrés par cet appareil.

« Une augmentation du débit cardiaque, toutes choses restant égales du côté des résistances périphériques, se traduira par une augmentation modérée de la pression sanguine générale, et l'augmentation des niveaux piézométriques, importante dans le piézomètre amont, moins importante dans le piézomètre aval, indiquant une augmentation de débit sanguin d'origine centrale. Une élévation de la pression sanguine par vaso-constriction périphérique, toutes choses restant égales du côté du cœur, entraînera une réduction du débit et une élévation plus marquée du piézomètre aval, si le territoire considéré participe à la vaso-constriction générale. Au contraire, une élévation de la pression sanguine par vaso-constriction périphérique s'accompagnera d'une augmentation de débit, si le territoire périphérique ne participe pas aux réactions vaso-motrices générales. Des réactions vaso-motrices, localisées sur le territoire exploré, se traduiront par des réactions peu marquées de la pression sanguine générale, avec augmentation de débit par chute au niveau du piézomètre aval en cas de vaso-dilatation dans le territoire exploré, et diminution de débit par élévation du

piézomètre aval en cas de vaso-constriction de l'artère explorée. »

Les résultats ont été les suivants :

a) *Débit carotidien.* — Nous avons envisagé séparément les variations du débit lors des chutes tensionnelles modérées (4 à 5 cm de Hg) et celles suivant les hypotensions importantes (7 cm de Hg et plus).

Au cours des hypotensions modérées, le débit systolique était peu modifié, ainsi d'ailleurs que le débit moyen.

Au contraire, au cours des hypotensions importantes, nous avons enregistré parallèlement à la chute tensionnelle une diminution considérable du débit moyen, le débit systolique s'élevant légèrement pendant les premières secondes. On assiste ensuite à une augmentation progressive du débit moyen, parallèlement à la réascension de la pression artérielle, et celui-ci finit par atteindre un chiffre supérieur au chiffre initial même si la pression n'a pas atteint sa valeur de départ.

En inclinant la table sur laquelle était couché l'animal, nous avons noté une nette influence du facteur postural sur le débit carotidien. Le débit moyen s'élève lorsque la tête est inclinée vers le bas et s'abaisse lorsque elle est en position haute. En nous basant sur les tracés du double piézographe, on constate que ce sont des variations de la pression périphérique qui entraînent ces variations du débit. On peut donc conclure, d'une part, que le système vasculaire périphérique est influencé passivement par la posture et que, d'autre part, par cela même, l'Arfonad possède une action inhibitrice indéniable sur le tonus vaso-moteur.

b) *Débit fémoral.* — Les modifications sont les mêmes que celles enregistrées pour le débit carotidien, mais moins accusées.

A la suite de ces expériences, ont peut donc dire que le facteur vasculaire a une action prépondérante sur la

chute de pression artérielle. L'inhibition du tonus vaso-constricteur par l'Arfonad augmente le réservoir vasculaire et le cœur ne peut plus y maintenir une pression suffisante.

Quant à l'élévation progressive du débit moyen carotidien, elle semble due au fait que le tonus vaso-moteur se rétablit progressivement, l'action du ganglioplégique s'atténuant.

Les territoires vasculaires ne récupéreraient pas en même temps leur fonction vaso-constrictrice ou s'agirait-il, puisqu'il demeure une certaine vaso-dilatation au niveau du territoire carotidien, d'un balancement circulatoire dû à une interférence de réflexes vaso-moteurs qui assureraient la régulation des débits au niveau des différents territoires ?

CONCLUSIONS

De ce travail, nous retiendrons essentiellement :

I. — La grande sensibilité du chien s'opposant à la tolérance marquée d'autres animaux (tel le lapin) et le phénomène de tachyphylaxie particulièrement net chez cet animal. L'influence de l'histamine dans les phénomènes de toxicité ne paraît pas prédominante.

II. — L'action ganglioplégique est mise en évidence par la diminution des effets de l'excitation splanchnique (nerf à fibres essentiellement préganglionnaires) s'opposant à la conservation ou même à la potentialisation fréquente des effets de l'adrénaline, injectée à doses physiologiques.

III. — La chute de la pression artérielle traduit la disparition du tonus artériolaire périphérique, bien mise en évidence par les modifications apportées à la circulation par les changements de posture.

IV. — La circulation des divers territoires est différemment affectée par le ganglioplégique. La chute initiale tensionnelle s'accompagnant d'une diminution importante de débit dans tous les territoires vasculaires étudiés, nous retiendrons essentiellement :

A) Le comportement splénique purement passif suivant les variations tensionnelles générales.

B) Le comportement rénal, dont la diminution de volume n'est que temporaire, traduisant l'indépendance relative de la circulation rénale, fonctionnelle, à l'égard de la circulation générale.

C) Le comportement encéphalique, dans lequel paraît surtout notable l'augmentation secondaire du débit, au cours de la réascension tensionnelle, phénomène qui n'est pas retrouvé au niveau des autres territoires circulatoires explorés.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

M^lle^ G. ROUGIER.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 17 Juillet 1956

Le Recteur,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Arrien. — Physiopathologie posturale en anesthésie. Anesthésie et Analgésie. Juin 1955.

Assali, Douglas & Suyemoto. — Observations on the hemodynamic properties of a Thiophanium derivative in human subjects (pregnancy). *Circulation,* 1953, **8**, 1, 62-69.

Benelli & Rougier. — Analyse des facteurs de la dynamique cardio-artérielle. *Angéiologie,* 1955, **3**, 23-24.

Benelli (C.), Jega (A.) & Rougier (G.). — *J. Physiol.* (Paris), 1956, **48**, n° 3, 384-387.

Benelli & Rougier. — Sur une méthode d'étude des facteurs de la dynamique cardio-vasculaire. *Angéiologie,* 1955, n° 3.

Benelli & Rougier. — Effets d'un ganglioplégique de synthèse dérivé du thiophanium sur la circulation viscérale. Société de Biologie de Bordeaux, mai 1956 (à paraître).

Benelli & Rougier. — Action comparée d'un ganglioplégique de synthèse dérivé du thiophanium sur l'excitation du nerf splanchnique et sur les effets de l'adrénaline en injection intraveineuse. Société de Biologie de Bordeaux, juin 1956 (à paraître).

Benelli & Rougier. — Contribution à l'étude de la toxicité expérimentale d'un ganglioplégique de synthèse dérivé du thiophanium. Société de Biologie de Bordeaux, juillet 1956 (à paraître).

Bentel & Ginsberg. — The use of Arfonad in the production of controlled hypotension. *S. Afr. med. J.*, 1954, **28**, 827-829.

Bernmeier & Siemons. — La circulation cérébrale dans l'hypotension contrôlée expérimentale. *J. Suisse méd.*, 1953, **83**, 9, 210-212.

Binet, Burstein & Damoiseau. — Recherches expérimentales sur un ganglioplégique de synthèse. *Presse méd.*, 1952, **37**, 801-804.

Bouckaert & Jourdan. — La circulation cérébrale. *J. Physiol.* (Paris), 1949, **41**, 69-112.

Jega (A.). — Contribution à l'étude de l'Arfonad dans la pratique de l'hypotension contrôlée en neuro-chirurgie encéphalique. Thèse Bordeaux, 1955.

Kern. — Hypotension contrôlée. Données nouvelles et mise au point. *Cahiers d'anesthésiologie,* 1953, **5**, 36-52.

Kern. — Place de l'hypotension contrôlée dans la pratique courante. *Anesthésie et analgésie,* 1953, **10**, 3, 315-330.

— Emploi de l'Arfonad ganglioplégique d'action fugace. *Cahiers d'anesthésiologie,* 1954, **7**, 64-67.

— Les adjuvants anesthésiques per-opératoires. *Cahiers d'anesthésiologie,* 1954, **8**, 61-73.

Kern, Schwartz, Vincent & Fernandez. — Hypotension contrôlée par l'Arfonad ganglioplégique à action fugace. *Anesthésie et analgésie,* 1954, **11**, 3, 631-641.

Kilduff. — The use of Arfonad in controlled hypotension. *Lancet,* 1954, **266**, 6807, 337-338.

Lavernhe. — Hypotension contrôlée par l'Arfonad, ganglioplégique d'action fugace. *Afr. franç. chir.,* 1955, **13**, 1, 39-47.

Leusen, Demeaster & Heuwart. — Influence de l'Arfonad sur le système cardio-vasculaire. *Arch. int. pharm. ther.,* 1955, **100**, 3, 380-390.

Little, Hampton & Grosskreutz. — The use of Arfonad in a modification of the technique of controlled hypotension. *Surgery,* 1954, **35**, 6, 857-866.

Mac Cubbin & Page. — Nature of the hypotensive action of a thiophaniumderivative in dogs. *J. Pharm. exp. ther.,* 1952, **105**, 4, 437-442.

Magill, Scurr & Wyman. — Controlled hypotension by a thiophanium derivative. *Lancet,* 1953, **264**, 6753, 219-221.

Marche. — Les ganglioplégiques. *Bulletin médical,* déc. 1952.

Maroger & Vourch. — Premiers essais d'hypotension contrôlée avec l'Arfonad. *Anesthésie et analgésie,* 1954, **11**, 3, 642-649.

Moyer, Morris & Smith. — General hemodynamies during controlled hypotension. (T.E.A.C. Pendiomide. Arfonad.) *J. clin. Invest.*, avr. 1954.

Moyer, Livesay, Seibert, Smith & Milnor. — The effect of blood pressure reduction with Arfonad on renal functions. *Amer. Heart. J.*, 1954, **48**, 6, 817-825.

Pertuiset. — L'hypotension contrôlée par l'Arfonad. *Sem. Hôp.* (*Annales de Chirurgie*), 1954, **7**, 406.

Randall, Peterson & Lehmann. — Ganglionic blocking action of thiophanium derivatives. *J. Pharm. exp. ther.,* 1949, **97**, 1, 48-57.

Sadove, Wyant & Gleave. — Controlled hypotension. A study on Arfonad. *Anesthesia,* 1953, **8**, 3, 175-181.

Sadove, Wyant, Gleave & Bucy. — Controlled hypotension (a preliminary report on Arfonad). *J. Neurosurgery,* 1954, **11**, 2, 143-150.

Scurr & Wyman. — Controlled hypotension with Arfonad. *Lancet,* 1954, **266**, 6807, 338-340.

Woorhoewwe & Delahaye. — Un nouvel hypotenseur contrôlable : l'Arfonad. *Acta Anaesthesioligica Belgica,* 1953, **2**, 83-88.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 9

Chapitre premier. — Constitution et propriétés physico-chimiques du produit 11

Chapitre II. — Etudes expérimentales effectuées antérieurement 13

I. - La toxicité du produit 13

II. — L'action ganglioplégique du produit 14

III. — L'action du produit sur la pression artérielle 15

IV. — Action cardiaque du produit 16

V. — Effets circulatoires 16

Chapitre III. — Travaux effectués au laboratoire 17

I. - La toxicité du produit 17

II. — Action ganglioplégique du produit 20

III. — Action cardio-vasculaire du produit 21

A. — Son effet sur la tension artérielle 21

B. — L'effet cardiaque de l'Arfonad 23

C. — Action sur les différents territoires 23

Conclusions 29

Bibliographie 31

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, 3, place de la Victoire.